

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
ESCUELA DE BIOANÁLISIS**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
LICENCIADO EN BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**“EVALUACIÓN DE LA β 2MICROGLOBULINA COMO MARCADOR
DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE
EN COMPARACION CON LA PRUEBA DE PCR (PROTEINA C
REACTIVA) Y LA PRUEBA DE VSG (VELOCIDAD DE
SEDIMENTACIÓN GLOBULAR) EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
REUMATOLOGÍA DEL HCAM, 2013.”**

CHRISTIAN MAURICIO INTRIAGO PERÉZ

DIRECTOR: DR. LENIN VILLALTA

QUITO, 2014

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Christian Mauricio Intriago Pérez , CI 1719001354, autor del trabajo de graduación titulado “Evaluación de la β 2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide en comparación con la prueba de PCR (Proteína C Reactiva) y la prueba de VSG (Velocidad de Sedimentación Globular) en pacientes del Servicio de Reumatología del HCAM. 2013”, previa a la obtención de grado académico de LICENCIADO EN BIOANÁLISIS CLÍNICO en la Escuela de Bioanálisis.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior de entregar a la SENECYT en forma digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo y graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.



Christian Mauricio Intriago Pérez
CI. 1719001354

Quito, 2014

DEDICATORIA

A mis queridos abuelitos que desde el cielo
me guían a mí y a mi familia.

Christian

AGRADECIMIENTOS

A DIOS que me brindo paciencia para terminar este duro trabajo. A mi madre que me apoyo y me dio fuerza, y a un ser especial que es mi novia y compañera que con su sencillez y brillo dieron calma y equilibrio a mi corazón.

Con amor.
Christian

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| DEDICATORIA..... | III |
| AGRADECIMIENTOS..... | IV |
| INDICE DE TABLAS..... | VIII |
| INDICE DE GRAFICOS | IX |
| ABREVIATURAS | X |
| RESUMEN..... | XI |
| ABSTRACT | XIII |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1. JUSTIFICACIÓN | 3 |
| 1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 6 |
| 1.3. OBJETIVOS:..... | 9 |
| 1.3.1. OBJETIVO GENERAL | 9 |
| 1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 9 |
| 1.4. HIPÓTESIS: | 9 |
| CAPITULO II..... | 10 |
| MARCO REFERENCIAL Y TEÓRICO | 10 |
| 2.1 MARCO REFERENCIAL..... | 10 |
| 2.1.1 ANTECEDENTES: | 10 |
| 2.2 MARCO TEORICO | 11 |
| 2.2.1 ASPECTOS GENERALES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: Definición..... | 11 |
| 2.2.2 Epidemiología: | 12 |
| 2.2.3 Generalidades: | 12 |
| 2.2.4 Patogénesis: | 13 |
| 2.2.5 Evolución:..... | 13 |
| 2.2.6 Características de los Marcadores de AR: | 14 |

| | | |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3 | BETA 2 MICROGLOBULINA (β 2M): Definición. | 14 |
| 2.3.1 | Generalidades: | 15 |
| 2.3.2 | Estructura: | 15 |
| 2.4 | PROTEINA C REACTIVA (PCR): Definición. | 15 |
| 2.4.1 | Determinación: | 16 |
| 2.4.2 | Estructura: | 16 |
| 2.5 | VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG): | 17 |
| 2.5.1 | Determinación: | 17 |
| 2.5.2 | Generalidades: | 17 |
| 2.5.3 | Método: | 18 |
| CAPITULO III | | 19 |
| MARCO METODOLOGICO | | 19 |
| 3.1 | Tipo de Estudio..... | 19 |
| 3.2 | Población y Muestra | 19 |
| 3.2.1 | Muestra: | 19 |
| 3.2.2 | Método de muestreo..... | 20 |
| 3.2.2.1 | Criterios de inclusión: | 20 |
| 3.2.2.2 | Criterios de exclusión:..... | 20 |
| 3.2.2.3 | Aspectos Bioéticos: | 20 |
| 3.3 | Operacionalizacion de las Variables: | 21 |
| 3.4 | Plan de análisis..... | 23 |
| 3.4.1 | Procedimiento para elección de muestras | 23 |
| 3.4.2 | Procedimiento de la toma de muestras..... | 24 |
| 3.4.3 | Tipo de Método:..... | 24 |
| 3.4.4 | Procedimiento de las muestras según los marcadores a analizar fue el siguiente: | 25 |
| 3.4.4.1 | β 2 Microglobulina: | 25 |
| 3.4.4.2 | Proteína C Reactiva:..... | 25 |
| 3.4.4.3 | Velocidad de Sedimentación Globular:..... | 26 |
| 3.5 | Recolección y Manejo de la Información: | 26 |
| CAPÍTULO IV | | 28 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESULTADOS | 28 |
| 4.1 Distribución de la variable edad en relación al género | 28 |
| 4.2 Distribución de la variable Artritis Reumatoide en relación a la edad..... | 29 |
| 4.3 Distribución de la variable Artritis Reumatoide VS los valores del marcador VSG. ... | 30 |
| 4.4 Distribución de la variable artritis reumatoide VS los valores del marcador β 2m. | 31 |
| 4.5 Distribución de la variable artritis reumatoide VS los valores de PCR. | 32 |
| 4.6 Estimación de la validez diagnostica del marcador β 2M vs la referencia del marcador PCR. | 34 |
| 4.7 Estimación de la validez diagnostica del marcador β 2M vs la referencia del marcador VSG..... | 35 |
| 4.8 Correlación entre el marcador a VSG y el DAS 28. | 36 |
| 4.9 Correlación entre la β 2 Microglobulina y el DAS 28. | 37 |
| 4.10 Correlación entre la PCR y el DAS 28..... | 37 |
| 4.11 Método de identificación del mejor marcador del estudio. | 38 |
| CAPITULO V | 39 |
| DISCUSIÓN | 39 |
| CONCLUSIONES | 41 |
| RECOMENDACIONES | 43 |
| BIBLIOGRAFÍA | 44 |
| ANEXOS | 46 |

INDICE DE TABLAS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 1. VARIABLES DE ESTUDIO. | 21 |
| TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIAS DE LA VARIABLE ARTRITIS REUMATOIDE EN RELACIÓN AL GÉNERO, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 29 |
| TABLA 3: TABLA DE 2X2 PARA ESTIMAR LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL MARCADOR B2M TOMANDO COMO ESTÁNDAR DE REFERENCIA A LA PCR, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 34 |
| TABLA 4: RESULTADOS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL MARCADOR B2M TOMANDO COMO ESTÁNDAR DE REFERENCIA A LA PCR, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 34 |
| TABLA 5: TABLA DE 2X2 PARA ESTIMAR LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL MARCADOR B2M TOMANDO COMO ESTÁNDAR DE REFERENCIA A LA VSG, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 35 |
| TABLA 6: RESULTADOS DE LA VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL MARCADOR B2M TOMANDO COMO ESTÁNDAR DE REFERENCIA A LA VSG, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 35 |

INDICE DE GRAFICOS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| GRÁFICO 1 DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE EDAD EN RELACIÓN AL GÉNERO. | 28 |
| GRÁFICO 2: DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ARTRITIS REUMATOIDE EN RELACIÓN A LA EDAD. . | 30 |
| GRÁFICO 3: DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ARTRITIS REUMATOIDE EN RELACIÓN A LOS VALORES DEL MARCADOR VSG..... | 31 |
| GRÁFICO 4: DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ARTRITIS REUMATOIDE EN RELACIÓN A LOS VALORES DEL MARCADOR B2M, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 32 |
| GRÁFICO 5: DISTRIBUCIÓN DE LA VARIABLE ARTRITIS REUMATOIDE EN RELACIÓN A LOS VALORES DEL MARCADOR PCR. | 33 |
| GRÁFICO 6: LÍNEA DE CORRELACIÓN ENTRE LA VSG Y EL DAS 28, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 36 |
| GRÁFICO 7: LÍNEA DE CORRELACIÓN ENTRE LA B2 MICROGLOBULINA Y EL DAS 28, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 37 |
| GRÁFICO 8: LÍNEA DE CORRELACIÓN ENTRE LA PCR Y EL DAS 28, EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA B2 MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE. | 38 |

ABREVIATURAS

β2M: Beta dos Microglobulina

PCR: Proteína C Reactiva

VSG: Velocidad de Segmentación Globular

mg/dL: Miligramos por decilitro

ng/dL: Nanogramo por decilitro

mm/h: Milímetros por hora.

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín

ARA: Asociación Americana de Reumatología

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos

AR: Artritis Reumatoide

RESUMEN

Evaluación de la β 2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide en comparación con la prueba de PCR (Proteína C Reactiva) y la prueba de VSG (Velocidad de Sedimentación Globular) en pacientes del Servicio de Reumatología del HCAM.

Introducción: La VSG y la PCR son marcadores que han sido utilizados tradicionalmente para la medición de la actividad inflamatoria de la Artritis Reumatoide (AR). Pero en la actualidad hay un marcador conocido como β 2M que ha dado una buena respuesta como indicador de actividad inflamatoria en otras enfermedades.

Objetivo: El objetivo fue evaluar el marcador β 2M y compararlo con la prueba de PCR y la prueba de VSG para determinar cuál sería el mejor marcador que indique actividad inflamatoria en AR y.

Materiales y Métodos: Este es un estudio propositivo realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín con pacientes del servicio de reumatología del mismo y con un diagnóstico establecido de AR. Los pacientes firmaron un consentimiento informado para ser parte del estudio, donde un reumatólogo ayudó en la evaluación de la actividad mediante la escala del Colegio Americano de Reumatología. Se tomó una muestra de sangre para β 2M, PCR y VSG. La correlación de la actividad fue estimada a través del método estadístico Pearson, la sensibilidad y la especificidad se realizó mediante la prueba de validez diagnóstica y para identificar el marcador más útil se realizó una regresión lineal.

Resultados: En el presente estudio fueron incluidos 200 pacientes, 100 con artritis reumatoide y 100 sin ella. De este grupo 35 fueron de género masculino que representan el 17,5% de las unidades de estudio; y 165 del género femenino que representan el 82,5% de dichas unidades de estudio. La media de edad para el sexo masculino es de 46,6 años, mientras que la media de

edad para el género femenino es de 46,57 años. Al comparar la VSG con el DAS 28 se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,001$), un valor bajo de correlación directa ($r=0,322$) y un coeficiente de determinación del 9,45% ($R^2=0,1037$; R^2 corregida=0,0945).

Mientras que el PCR también puede ser utilizado como predictor de los valores de DAS 28, puesto que el nivel de significancia es de $p=0,005$, sin embargo el coeficiente de determinación es de 6,78%. Para este marcador el valor de la constante es de 2,486 y su coeficiente es de 0,186 ($y=a + bx$). Y al comparar la B2 Microglobulina con el DAS 28 se encontró que no existe correlación estadísticamente significativa ($p=0,074$).

Conclusión: La VSG es el mejor marcador para medir la actividad inflamatoria de la Artritis Reumatoide.

Palabras Claves: β 2M (Beta 2 Microglobulina), PCR (Proteína C Reactiva), VSG (Velocidad de Segmentación Globular), Actividad inflamatoria, Artritis Reumatoide.

ABSTRACT

Introduction: The ESR and CRP are markers that have been traditionally used to measure inflammatory activity of rheumatoid arthritis (RA) but today there is a marker known as $\beta 2m$ that has a good response as an indicator of inflammatory activity. in other diseases

Objective: The objective was to evaluate and compare $\beta 2m$ marker test and PCR test VSG to determine how best marker indicating inflammatory activity in RA.

Materials and Methods: This is a purposeful study in Carlos Andrade Marín Hospital with patients from rheumatology service thereof and with an established diagnosis of RA. Patients signed informed to be part of the study, where a rheumatologist helped in the evaluation of the activity by the scale of the American College of Rheumatology consent. A blood sample for $\beta 2m$, CRP and ESR was taken. The correlation of the activity was estimated through Pearson statistical method, the sensitivity and specificity was performed by testing diagnostic accuracy and to identify the most useful marker linear regression was performed

Results: In this study 200 patients were included, 100 with rheumatoid arthritis and 100 without. Of this group 35 were male gender representing 17.5% of the units of study; and 165 female representing 82.5% of the units of study. The mean age for males is 46.6 years while the average age for female is 46.57 years. R^2 corrected; Comparing DAS 28 ESR with a statistically significant correlation ($p = 0.001$), a low value of direct correlation ($r = 0.322$) and a coefficient of determination of 9.45% ($R^2 = 0.1037$ was found = 0.0945).

While the PCR also can be used to predict values of DAS 28, because the level of significance is ($p = 0.005$), but the coefficient of determination is 6.78%. To this counter value is constant and coefficient 2.486 0.186 ($y = a + bx$).

And when comparing the $\beta 2$ microglobulin with DAS 28 found that there is no significant correlation ($p = 0.074$).

Conclusion: The ESR is the best marker to measure inflammatory activity of rheumatoid arthritis.

Keywords : $\beta 2m$ (Beta 2 microglobulin) , CRP (C-reactive protein) , ESR (speed Segmentation Globular), inflammatory activity , Rheumatoid Arthritis .

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune que provoca erosión a nivel articular de forma específica, lesiona la membrana sinovial y la membrana interna de las articulaciones a través de un proceso inflamatorio crónico.

Se caracteriza por la tumefacción de las articulaciones, enrojecimiento de las mismas, dolores agudos, rigidez matutina entre otras. Afecta principalmente a mujeres que a hombres dando una relación que por cada hombre existen 6.4 mujeres que tienen Artritis Reumatoide (AR).

El origen de esta enfermedad se desconoce, pero la consideración más importante es el diagnóstico temprano y el tratamiento que se dé a la misma con el fin de reducir la progresión de la enfermedad y con el afán de disminuir la discapacidad que afectara la vida diaria del paciente.

Actualmente existen un gran número de estudios que ayudan al clínico a medir la actividad de la enfermedad entre ellos tenemos los estudios de imagen como rayos x, ultrasonido etc. Y a su vez tenemos los estudios del laboratorio que confirman en gran parte la clínica de un paciente con AR, y se los conoce como marcadores de actividad.

Los marcadores usados en estas pruebas son los Reactantes de Fase Aguda que están asociados a la respuesta inflamatoria, estos son la Proteína C Reactiva (PCR) y la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) pruebas gold standard utilizadas para medir actividad dadas por el ARA (American Rheumatism Association) asociadas a un serie de criterios clínicos.

Para mejorar el control de los pacientes y tener un mejor seguimiento de la enfermedad sería conveniente tener un marcador específico y sensible que nos demuestre que realmente existe una actividad. Por eso en esta investigación se plantea evaluar el marcador Beta 2 Microglobulina con las pruebas de PCR y VSG, por su destaca utilización en otras enfermedades como marcador de actividad inflamatoria y así poder establecer que marcador nos ayudaría a mejorar el seguimiento y por ende la evolución de la actividad de cada paciente.

1.1.JUSTIFICACIÓN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad inflamatoria autoinmune que provoca un desgaste severo en la membrana sinovial de las articulaciones. Y que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y de su familia .A su vez esta enfermedad tiene un alto costo para el paciente. (Vargas S, 2010).

Esta enfermedad tiene una prevalencia entre el 0.5% a 1% a nivel mundial. En estudios realizados en localidades de América Latina la prevalencia es del 0.8% (Vargas S, et al 2010).

Desde el inicio de la enfermedad la Artritis reumatoide afecta las actividades principales diarias de las personas que las poseen en varios aspectos siendo estos físico, psicológicos y económicos minimizando con ello la calidad de vida (Vargas S, et al 2010).

Para el diagnóstico clínico de esta patología la (ARA) Asociación Americana de Reumatología definió siete criterios clínicos para la confirmación del diagnóstico de Artritis Reumatoide los cuales por lo menos deben haberse confirmando 5 en un periodo de 2 a 3 meses, a través del examen clínico del médico especialista. (ANEXO 1)

Aparte de la clínica se confirma el diagnóstico mediante exámenes de laboratorio entre ellos los más importantes títulos altos de Factor Reumatoideo, los Anti CCP (anticuerpos antipepticos cíclicos citrulinanos), y los que nos reflejarían una actividad son los reactantes de fase aguda tales como PCR y VSG (Salazar, 2012) .

A su vez la Proteína C Reactiva (PCR) es considerada como el marcador principal de actividad de inflamación de la Artritis Reumatoide (Jansen LM, 2001).

Ya que una PCR alta o baja puede significar el empeoramiento o mejoramiento de la capacidad funcional, pero más importante aún, es encontrar que en la evolución de la enfermedad la PCR se encuentre en un estado de sus niveles normales, indicando con ello que el paciente puede someterse a tratamiento con medicación con el fin de minimizar las posibles erosiones, antes de llegar a un daño articular temprano. (Plant MJ, et al 2000).

Además de la PCR existen otros marcadores inmunológicos para la determinación de la Artritis Reumatoide, que en su mayoría son útiles para el diagnóstico y categorización de la enfermedad, ya sea en los estados de cronicidad y de agudización, así como el Factor reumatoide que a pesar de no ser específico se utiliza como un parámetro de mal pronóstico en los inicios de la Artritis Reumatoide ya que es asociado con un grado alto de la enfermedad mostrando mayores erosiones óseas (Nakamura RM, 2000).

Al igual el Anti-péptido citruliniano cíclico (anti-CCP) es otro marcador de mal pronóstico que es utilizado con el mismo fin que el Factor Reumatoideo como evaluadores de la actividad de la enfermedad en sus inicios. Pero el marcador (anti-CCP) tiene la particularidad de que en el seguimiento de la enfermedad no demuestra ninguna alteración en sus valores serológicos confundiendo a veces el sentido de la evolución si es favorable o a empeorado el paciente (Ronneld J, et al 2005).

En el año 2011 se realizó en la Escuela de Bioanálisis un estudio denominado "Comparación de los marcadores de infección (PCR, temperatura corporal, eritrosedimentación y leucograma) en pacientes de terapia intensiva del Hospital Eugenio Espejo de junio - agosto del 2009". Se tomó un total de 140 muestras de pacientes mayores a 16 años de edad, donde las determinaciones de la Proteína C Reactiva se realizó por medio del método PCR (LATEX) hs. (Luna Beatriz, et al 2011).

En este estudio la Proteína C Reactiva fue comparada con otros marcadores como la Velocidad de sedimentación globular y la temperatura corporal dando a conocer que es un marcador sensible que se eleva rápidamente ante una infección independientemente del diagnóstico clínico y que es muy útil en la área crítica de Unidad de cuidados intensivos, sugiriendo tomar en cuenta esta prueba como fundamental para los pacientes que sufren un diagnóstico de inflamación (Luna Beatriz, et al 2011).

En publicaciones anteriores han dado a conocer que las determinaciones de $\beta 2$ Microglobulina pueden ser útiles en muchos campos como en los inmunológicos tal es el caso de la Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso, pero también se la usa como un marcador tumoral en leucemias, linfomas y enfermedades renales y últimamente en pacientes con VIH. (Wanchu A, et al 2001)

En Paraguay, se realizó una investigación donde se utilizó la $\beta 2$ M, en un estudio llamado Nivel sérico de la $\beta 2$ Microglobulina en pacientes con tuberculosis pulmonar activa donde el principal objetivo era evaluar el nivel de $\beta 2$ M para determinar el nivel de actividad de la infección funcionando como marcador de evolución y seguimiento en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (Picagua A, et al 2009).

Se usaron 22 pacientes sanos como controles y 22 pacientes con Tuberculosis Pulmonar Activa (TBC), donde a los pacientes con TBC se les analizó los niveles séricos de $\beta 2$ M antes del tratamiento y después de 6 meses del mismo.

Dando como resultados que en los 22 pacientes hubo una disminución estadísticamente significativa en los niveles séricos de $\beta 2$ M después de 6 meses de tratamiento en relación a los niveles séricos obtenidos antes del tratamiento como conclusión secundaria se determinó que en un seguimiento al estudio posteriormente después de un año de tratamiento permitiría determinar si el nivel de $\beta 2$ M podría ser utilizado como un marcador de la actividad de la infección y en un caso indirecto como un marcador de eficacia del tratamiento (Picagua A, et al 2009).

En sus artículos (Melikoglu) 2009, consideran a la β 2M como un importante marcador capaz de evaluar el progreso de la enfermedad, en cuestión a procesos sin mucho gasto de tiempo y ayudaría a los protocolos clínicos que guiarían a la efectividad del tratamiento y obviamente a mejorar la situación clínica de los pacientes, llegando al punto que sería muy útil usarlo para la evolución de la AR, ya que se está convirtiendo en una enfermedad catastrófica, porque después de 5 a 10 años de diagnosticada la enfermedad y sin un tratamiento o control de la evolución los pacientes estarían entrando a una incapacidad de cumplir con sus labores en sus trabajos y hogares, sería óptimo mejorar la terapia de acuerdo al uso del marcador y así mejorar la calidad de vida del paciente (Vargas S, et al 2010).

Por eso es necesario establecer cuál es el mejor marcador de la actividad inflamatoria, tomando en cuenta los costos, la complejidad de los procedimientos y la gran cantidad de marcadores existentes que sirven para evaluar la evolución de la Artritis Reumatoide en los servicios de reumatología iniciando en el hospital de referencia como es el HCAM.

1.2.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) realizó en el 2012 a nivel de hospitales del Ecuador un censo de egresos hospitalarios de pacientes con Artritis Reumatoide que entraron a una casa de salud y tuvieron una estadía. Los resultados fueron un total de 1075 pacientes, donde 851 fueron para el género femenino y 224 fueron para el género masculino cumpliendo así con la apreciación mundial de artritis que por cada 1 hombre existen 6.4 mujeres que tienen esta enfermedad. (INEC, 2012)

En un estudio realizado durante el año 2012 la prevalencia hospitalaria de pacientes con Artritis Reumatoide es del 0.9 %, siendo el género femenino más afectado en una edad promedio entre 23- 53 años. (INEC, 2012)

Investigaciones realizadas por COPCORD (Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades Reumáticas) en las comunidades de América Latina reflejo la prevalencia de síntomas reumatológicos que es de un 0.9%, el cual tiene un rango similar a otros países como México, Chile, El Caribe, Argentina, incluido Ecuador es decir que de 1/100 individuos tienen algún tipo de dolencia de características reumatológicas y entre ellas la artritis reumatoide. Esto también produce que exista una gran demanda de analgésicos y antiinflamatorios. (COPCORD, et al 2006).

Siendo la Artritis reumatoide una enfermedad de tendencia a la cronicidad y que sin un trato apropiado el riesgo de incapacidad se hace alto y esto conlleva a que esta patología altere la vida de los pacientes, en lo personal, familiar y a un ausentismo laboral.

El buen manejo temprano y adecuado de esta o cualquier enfermedad puede mejorar la calidad de vida del paciente por eso hay en la actualidad una gran cantidad de marcadores inmunológicos que ayudan al diagnóstico y al control de la evolución de la enfermedad entre ellos tenemos ; las pruebas con más sensibilidad y especificidad son la Proteína C Reactiva, el Factor Reumatoideo, la Velocidad de Sedimentación siendo el más apto comprobado por estudios la PCR usados para evaluar la evolución de la enfermedad con el fin de analizar la actividad de la inflamación . (Nakamura RM, 2000)

Pero ahora hay nuevos marcadores de inflamación y pronóstico de evolución de las enfermedades ya sean infecciosas como el VIH y otras de tipo inflamatorio como la Artritis Reumatoide o el Lupus Eritematoso entre otras, este marcador se lo conoce como Beta 2 Microglobulina que en su principio se utilizaba como indicador de disfunción renal y posteriormente como marcador de activación inmune en diversas enfermedades. (E. Gazapo, et al 1995).

Siendo la $\beta 2$ Microglobulina ($\beta 2M$) un marcador de inflamación, no conforma parte del perfil de exámenes complementarios para evaluar la evolución de la Artritis Reumatoide, porque en la literatura no se utiliza la $\beta 2M$ con el fin de medir la actividad de la AR, simplemente es más utilizada como marcador tumoral o para el pronóstico de enfermedades infecciosas a pesar de su bajo costo en comparación de otros marcadores de actividad.

Por eso el fin de esta investigación es encontrar cuál es la especificidad y la sensibilidad de la $\beta 2$ Microglobulina comparada con la PCR, y la VSG para evaluar la actividad inflamatoria de la Artritis Reumatoide.

Pregunta de Investigación.

¿La $\beta 2$ Microglobulina es un marcador sensible y específico que indique que existe un aumento de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide en comparación con la prueba de PCR y VSG?

1.3.OBJETIVOS:

1.3.1. OBJETIVO GENERAL

La $\beta 2$ Microglobulina en comparación con la prueba de PCR y VSG es un marcador más sensible y específico para determinar actividad inflamatoria en Artritis Reumatoide.

1.3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la sensibilidad y la especificidad de la $\beta 2$ Microglobulina en los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide.
- Correlacionar los niveles de $\beta 2M$ y PCR con la escala de actividad DAS 28 en los pacientes de diagnóstico establecido de AR.
- Correlacionar los niveles de $\beta 2M$ y VSG con la escala de actividad DAS 28 en los pacientes de diagnóstico establecido de AR.
- Establecer que marcador sería el más útil para determinar el aumento de la actividad de la Artritis Reumatoide.

1.4. HIPÓTESIS:

Ho: La $\beta 2$ Microglobulina es un marcador sensible y específico en Artritis Reumatoide.

H1: La $\beta 2$ Microglobulina no es un marcador sensible y específico en Artritis Reumatoide.

CAPITULO II

MARCO REFERENCIAL Y TEÓRICO

2.1 MARCO REFERENCIAL

2.1.1 ANTECEDENTES:

En el Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Mérida Yucatán se realizó un estudio llamado Correlación de Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) con la actividad de la artritis reumatoide en el año 2008, con el fin de evaluar cuál de estos marcadores sería el de mayor relación con la actividad de la AR.

Utilizaron 80 pacientes de forma arbitraria ya que no existía un estudio previos sobre la correlación de estos marcadores, estos fueron evaluados por un doctor reumatólogo confirmando la enfermedad, se utilizo métodos estadísticos como el Pearson, la ANOVA en relación al comportamiento de la variables. La PCR tuvo una correlación superior con la evolución de la enfermedad más que la VSG.

A pesar que esta investigación tuvo problemas con el diseño transversal que no permite evaluar la sensibilidad de ninguno de estos marcadores y la capacidad de predicción de evolución de los mismos se concluyo que la PCR permitiría hacer una evaluación con mejores resultados que utilizando la VSG. (Campos, et al 2008)

Mientras que en países europeos como España, se realizó un estudio de la β 2-Microglobulina (β 2M) plasmática y urinaria por Radio Inmuno Ensayo (R.I.A) en sujetos normales y en pacientes con diversas enfermedades reumáticas entre ellas las Artritis Reumatoide y el Lupus Eritematoso Sistémico, donde se evidenciaron un aumento de los niveles plasmáticos de β 2M en artropatías inflamatorias crónicas con diversos grados de significación estadística.

Los pacientes con artritis reumatoide tratados con crisoterapia y los pacientes con lupus eritematoso sistémico se noto un aumento de la excreción urinaria de B2M.

Y en la misma investigación, el estudio inmunológico de las subpoblaciones linfocitarias en la determinación de antígenos de histocompatibilidad de clase I en la artritis reumatoide se identifico la correlación que existe entre diversas subpoblaciones linfocitarias y los niveles plasmáticos de β 2M plasmática. (Domínguez, 1986).

2.2 MARCO TEORICO

2.2.1 ASPECTOS GENERALES DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: Definición.

Es una enfermedad sistémica caracterizada por inflamación articular crónica, de patogenia autoinmune descrita por el no reconocimiento de los tejidos corporales por parte de sus células encargadas de la defensa, tiene y con lleva a un progresivo desgaste de la articulación, y tendencia a tener varias manifestaciones entre leves a intensas.

De etiología desconocida de posible origen multifactorial sea genético, asociada a tabaco, de origen viral bacteriana o que los pacientes tengan disponibilidad > a 65 años. (Salazar, 2012)

Para los síntomas deben sospecharse de ellos por un tiempo prolongado de de 3 a 6 meses comprobados por una clínica: de rigidez matinal, estados febriles, tumefacción de la articulaciones especialmente manos, rodillas, codos, sinovitis caracterizada por dolor, hinchazón y limitación del movimiento casi imposibilitante de hacer las actividades diarias. (MIR, 2006)

2.2.2 Epidemiología:

Actualmente el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) luego de haber hecho un censo de ingresos hospitalarios tiene en su base de datos, las cifras actuales de pacientes con Artritis Reumatoide donde se obtuvo un total de 1075 pacientes, de los cuales 851 fueron para el género femenino y 224 fueron para el género masculino cumpliendo así con la apreciación mundial de artritis que por cada 1 hombre existen 6.4 mujeres que tienen esta enfermedad. (INEC, 2012)

También se pudo observar en el mismo estudio que la prevalencia hospitalaria de pacientes con Artritis Reumatoide es del 0.9 %, siendo las mujeres las más afectadas y teniendo una edad promedio entre 23- 53 años. (INEC, 2012)

2.2.3 Generalidades:

La Artritis Reumatoide es causada porque el sistema inmunitario el cual ataca las células del propio cuerpo en este caso el sistema inmune se convierte en el agresor y agrede a partes del cuerpo en vez de protegerlo. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo.

Sus síntomas son principalmente dolor severo en las articulaciones como rodilla, caderas, hombros, muñecas, rigidez matutina, dolor nocturno, debilidad, limitación funcional en articulaciones. (Burgos et al, 2006)

2.2.4 Patogénesis:

En la AR el dolor es causado por la presencia de células blancas en el líquido sinovial, los leucocitos presentes en esta zona hacen que las citoquinas se formen comenzando de esta forma la inflamación o el proceso inflamatorio de la articulación, a este proceso de activación también se agregan las células residentes, un aumento del líquido sinovial y la adhesión de otras células al sitio de inflamación.

En la respuesta inmunológica aparecen los linfocitos T células acompañadas por la presencia de linfocitos B productoras de anticuerpos policlonales consecuentemente a la actividad inflamatoria. (Salazar, 2012).

2.2.5 Evolución:

Sin un adecuado tratamiento las complicaciones pueden ser muy graves hasta llegar el punto de acelerar el proceso de muerte

Hay varias manifestaciones que con llevan una evolución como: nódulos reumatoideos, deformidades permanentes causadas por la destrucción del cartílago articular, articulaciones anquilosadas, atrofia de las articulaciones principales caderas, rodillas, manos, dolores agudos que impiden la actividades cotidianas, por eso del control es primordial y el uso de marcadores que nos indiquen el estado de la actividad sea remisión, actividad baja, actividad moderada o actividad alta. (MIR, 2006)

2.2.6 Características de los Marcadores de AR:

El diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas, el examen físico, y las pruebas complementarias del laboratorio que son, Proteína C Reactiva, Factor Reumatoideo, péptido cíclico citruliniano (anti- CCP), Velocidad de Sedimentación Globular entre otras y estudios de diagnóstico por imagen .

No hay un tratamiento específico para esta clase de enfermedad ya que es una enfermedad muy dinámica, va a depender enteramente del patrón de compromiso clínico.

Las recomendaciones para el tratamiento están basadas en reportes, pues no existen estudios controlados al respecto, aproximadamente un tercio de los pacientes van a controlar su sintomatología con las drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINES), antipalúdicos como hidroxicloroquina, vasodilatadores, y / o bajas dosis de corticoides, cuando presentan manifestaciones leves. (Burgos et al, 2006)

2.3 BETA 2 MICROGLOBULINA (β 2M): Definición.

Es una proteína de bajo peso molecular (11.800 D) la presencia de esta proteína en el organismo está relacionada con el Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), fue identificado por primera vez en pacientes que tenían una enfermedad renal tubular (Berggard I, et al 1968).

Por lo cual en forma ligada, constituye la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad HLA que, presente en la membrana de la mayoría de las células nucleadas, participando en la función de reconocimiento intercelular. Su concentración es especialmente elevada en la superficie de las células linfoides, en forma libre, se encuentran en suero y orina.

2.3.1 Generalidades:

La β 2M es eliminada por filtración glomerular, siendo, posteriormente, reabsorbida y catabolizada en los túbulos renales proximales. Las patologías asociadas al aumento plasmático de la β 2M pueden ser Inflammatorias o tumorales. Entre las principales tenemos: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, hepatitis, sida, enfermedades renales.

Dentro de las patologías hematológicas tenemos enfermedades linfoproliferativas – mieloproliferativas, leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos. La β 2M constituye el mejor marcador pronóstico en el mieloma múltiple y el linfoma no- Hodgkin. (Cooper EH, et al 1984).

2.3.2 Estructura:

La β 2M es codificada en el cromosoma 15 no forma parte del sitio antigénico de la molécula de HLA I, pero es necesaria para el procesamiento y la expresión de esta molécula. Su estructura revela que pertenece a la súper familia de las inmunoglobulinas. (Rodgers JR, et al 2005).

2.4 PROTEINA C REACTIVA (PCR): Definición.

Es una glicoproteína no presente normalmente en el suero pertenece a la clase de reactantes de fase aguda; estos son proteínas que van a mediar la reacción inflamatoria y activar los sistemas de complemento, lo que quiere decir que durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo, aumentan los niveles de Proteína C reactiva de manera espectacular. (Zimmerman, et al 2003).

2.4.1 Determinación:

Las determinaciones de PCR en suero se utilizan las muestras sin anticoagulante tubo tapa roja. Se pueden usar las siguientes técnicas para su análisis: aglutinación, inmunoturbidimetria, inmunodifusión y ELISA técnica que se basa en la utilización de anticuerpos policlonales y látex. (Mandel, 1997).

2.4.2 Estructura:

La PCR es una proteína calcio-dependiente, es proveniente de la síntesis hepática producida por los hepatocitos que se ve aumentada en el suero debido a la liberación de la interleuquina 6 (IL6) en el plasma, la que es producida mayormente por los adipocitos y también por los macrofagos.

Es un pentámero que consiste de cinco subunidades idénticas, cada una de 206 residuos de aminoácidos, arregladas como una formación plana y simétrica. Esta estructura le permite sufrir cambios en su conformación espacial al entrar en contacto con el calcio iónico.

Esta formación en la estructura de la conformación espacial provoca una especie de hendidura en la estructura plana de la proteína, lo que cumple un papel muy importante en la respuesta inmune fijación de complemento

La PCR es una proteína que es capaz de aumentar su concentración 1,000 veces en respuesta a daño tisular o a inflamación como es en el caso de las collagenopatias. (Elvis David Brown, 2009)

Por lo que se ha utilizado en la clínica como un parámetro muy sensible para detectar la inflamación

El incremento en la concentración de Proteína C Reactiva se puede presentar en cualquier proceso inflamatorio agudo ya sea infeccioso o no infeccioso. (Plant MJ, et al 2000).

La mayoría de paciente con artritis reumatoide y otras afecciones inflamatorias, los niveles de PCR están elevados pero disminuyen con el tratamiento adecuado pero pueden ocurrir que los valores normales no se recuperen. Usualmente la PCR es usada por los reumatólogos para evaluar la progresión de una enfermedad autoinmune. (Jansen LM, 2001).

2.5 VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (VSG):Definición

La Velocidad de Sedimentación globular (VSG) mide como su nombre lo dice la velocidad que los glóbulos rojos tienen en asentarse en el fondo de un tubo de ensayo en una hora. Mientras más eritrocitos caigan hacia el fondo del tubo en una hora mayor será la velocidad de eritrosedimentacion.

2.5.1 Determinación:

La técnica que se usa es la de Westergren, que mediante un sensor de luz del equipo lee la caída de los eritrocitos en un tipo de 1 a 2 horas. La sedimentación globular se ve aumentada en casos de infección, o procesos inflamatorios. (Fischbach, 1997)

2.5.2 Generalidades:

La VSG se utiliza comúnmente como una prueba para evaluar la actividad de la artritis reumatoide pero no es específico de la Artritis Reumatoide sino que también está presente en pacientes con otras enfermedades, como las infecciosas , neoplasicas, e inflamatorias usándose como prueba rutinaria en la enfermedad .

2.5.3 Método:

Se obtiene la sangre mediante punción venosa, a través de un tubo de eritrosedimentación con anticoagulante, se deja un tiempo determinado en reposo 1 a 2 horas donde se observa la sedimentación de los eritrocitos. (Fischbach, 1997)

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1 Tipo de Estudio

Este es un estudio propositivo porque la investigación comprende evaluar un marcador que refleje utilidad para la actividad de la AR y que sea de menor costo para la institución. Por eso se evaluó el marcador $\beta 2M$ en comparación con las pruebas de PCR y VSG llevado a cabo en el Hospital Carlos Andrade Marín

3.2 Población y Muestra

La población y muestra estuvo conformada por pacientes con diagnóstico clínico de Artritis Reumatoide provenientes del Servicio de Reumatología del HCAM y por personas sanas asintomáticas que aceptaron su participar en la investigación.

3.2.1 Muestra:

Para este estudio se necesitó 100 pacientes control y 100 pacientes de diagnóstico establecido de AR.

3.2.2 Método de muestreo

Debido a que no hay estudios previos donde se comparen estos tres marcadores β 2M, PCR, VSG, con la actividad de la Artritis Reumatoide y también debido al alto costo de los kits decidimos incluir de forma arbitraria 100 pacientes enfermos y 100 pacientes control sanos.

Los 100 pacientes hombres y mujeres fueron provenientes del servicio de reumatología del HCAM (Hospital Carlos Andrade Marín), los cuales cumplían con los criterios de inclusión.

3.2.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnósticos de Artritis Reumatoide.
- Pacientes pertenecientes al Servicio de Reumatología del HCAM.
- Los pacientes que han aceptado participar voluntariamente en la investigación.
- No tengan ninguna infección o alguna otra enfermedad.
- Mayores de edad

3.2.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes Menores de edad.
- Negativa a participar en el estudio (no consentimiento informado).
- No tiene la enfermedad.
- Tiene infección o alguna otra enfermedad.

3.2.2.3 Aspectos Bioéticos:

La presente investigación fue analizada por la Comisión de Gestión en Investigación Clínica del Hospital Carlos Andrade Marín perteneciente al Departamento de Docencia, realizada el 5 de Junio del 2013 la misma que fue aprobada por dicha comisión con fecha 14 de Junio del 2013. (ANEXO 2)

3.3 Operacionalizacion de las Variables:

Tabla 1. Variables de Estudio.

| Variables Dependientes | Definición | Indicadores | Instrumentos de medida /Medios de Verificación | Tipo de Medición |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| β2Microglobulina | Es una proteína de bajo peso molecular, en forma ligada, constituye la cadena ligera de los antígenos de histocompatibilidad HLA .Esta presente en la membrana de la mayoría de las células nucleadas. | Rango de medición : Concentración b2m desde 1270 a hasta 9500ng/ml Valores de referencia 1010ng/ml a 1730ng/ml | Prueba de la β2 Microglobulina por quimioluminiscencia a procesarse en el equipo Immulite 2000. | Medición: Cuantitativa |
| Proteína C Reactiva (PCR) | Es una glicoproteína no presente normalmente en el suero pertenece a la clase de reactantes de fase aguda. | Rango de medición : Concentración PCR desde 7.4 hasta 19.0 mg/L Valores de referencia 0.00mg/dl a 1.10mg/dl | Prueba de la PCR ensayo turbidimetrico a realizarse en el equipo IMAGE. | Medición: Cuantitativa |

| | | | | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Velocidad de Segmentación Globular (VSG) | Es la medición de la velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos hacia el fondo del tubo de ensayo en un tiempo determinado de (1 a 2h) | Rango de medición 1-40mm/h Valores de referencia 0 mm/h a 12 mm7h | Medición de la Velocidad de Eritrosedimentacion Globular a través de detector infrarrojo a realizarse en el equipo ELECTALAB Técnica Westergren | Medición: Cuantitativa |
| Variables Independientes | Definición | Indicadores | Instrumentos de medida /Medios de Verificación | |
| Artritis reumatoide | Artritis Reumatoide: es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por provocar inflamación y dolor y desgaste del cartílago en las articulaciones, su origen es idiopático. | Pacientes con :Artritis Reumatoide Criterios diagnóstico al menos 4 de 7 1. Rigidez matinal > 1 h. 2. Artritis de 3 o más articulaciones. 3. Artritis de manos. 4. Artritis simétrica. 5. Nódulos reumatoides. 6. Factor reumatoide positivo. 7. Cambios radiológicos | Formulario estructurado Consentimiento Informado | |

3.4 Plan de análisis

Se utilizaron para esta investigación los marcadores PCR, VSG por ser los marcadores o pruebas gold standard para medir la actividad de la AR y se evaluaron con el marcador propuesto en la investigación β 2 Microglobulina.

Se analizaron 100 muestras de pacientes sanos que fueron el grupo control y 100 muestras de pacientes provenientes del Servicio de Reumatología del HCAM que cumplieron con los criterios de diagnóstico de Artritis reumatoide las cuales fueron evaluadas por el médico reumatólogo, evaluó la enfermedad del paciente usando el EVA (Escala Visual Análoga) y el método de las 28 articulaciones conocido como el DAS 28, estos datos fueron anotados en el formulario.

En el mismo día de revisión médica, se tomó la muestra de sangre, la cual se procesó culminada la jornada de toma de muestra diaria. (ANEXO 4)

3.4.1 Procedimiento para elección de muestras

Para participar en el estudio se realizó un consentimiento informado a cada paciente donde aceptó participar voluntariamente. (ANEXO 3)

A cada muestra se le realiza, tres diferentes pruebas de laboratorio donde se analizó los siguientes parámetros en base a la revisión bibliográfica previa y estos son β 2 Microglobulina (B2M), Proteína C Reactiva (PCR) y Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).

Las muestras fueron procesadas con los estándares y controles internos en el laboratorio del HCAM, gracias al permiso de sus autoridades.

3.4.2 Procedimiento de la toma de muestras

En todos los casos se realizó la extracción de sangre venosa en ayunas y horario matutino de 7:00-10:00 am, durante la visita del paciente al médico. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos para la obtención de los sueros correspondientes. Para los tubos de eritrosedimentación no fue necesaria la centrifugación, estos pasaron directamente a ser procesados. Las muestras fueron procesadas inmediatamente por los equipos respectivos.

3.4.3 Tipo de Método:

- β 2Microglobulina con el método de quimioluminiscencia a procesarse en el equipo IMMULITE 2000.
- Proteína C Reactiva con el método de turbidimetría a procesarse en el equipo IMAGE.
- Velocidad de Segmentación Globular con el analizador automático controlado con un microprocesador usando la técnica de Westergren y exclusivamente empleado para el análisis de la tasa de eritrosedimentación llamado ELECTALAB.

3.4.4 Procedimiento de las muestras según los marcadores a analizar fue el siguiente:

3.4.4.1 β 2 Microglobulina:

- Para la medida cuantitativa de β 2M se utilizó el analizador IMMULITE 2000, en suero técnica invitro.
- Kit perteneciente a la casa comercial SIMED SA. , y de fabricación ROCHE.
- Es un ensayo inmunométrico con sitios de unión, técnica quimiolumincente en fase solida hay que evitar la contaminación y exposición del sustrato a la luz directa del sol.
- El equipo cuenta estos pulsos eléctricos, y los resultados son comparados con una curva madre establecida para la β 2M y finalmente el sistema emite su cálculo de la concentración del analito.
- Una vez obtenido el suero se procedió a poner en una copa propia para el análisis.
- Luego se puso 1ml de solución salina más 25ul del suero para luego ser procesada en el equipo.
- Los resultados fueron impresos y guardados en una base de datos para su análisis.

3.4.4.2 Proteína C Reactiva:

- Para la medición de la PCR se utilizo el analizador IMAGE, en suero es un ensayo turbidimetrico.
- Kit perteneciente a la casa comercial Rocket System y de fabricación ROCHE.
- En esta técnica interfieren fundamentarme el color y la turbidez.
- El equipo tiene unas copas donde se ubica el suero un aproximado de 3 ml para cada copa.
- Una vez las copas listas se ingresaron al equipo y se las proceso.
- Los resultados fueron impresos y guardados en una base de datos para su análisis.

3.4.4.3 Velocidad de Sedimentación Globular:

- Para la medición de la VSG se utilizó el analizador ELECTALAB, que es un analizador automático que detecta la tasa de eritrosedimentación.
- Se usaron tubos de color negro con el anticoagulante citrato de sodio al 3.8 % y al vacío para extraer 1.28 ml de sangre de la casa comercial SIMED SA.
- En esta técnica interfieren la temperatura porque pueden producir en los tubos un calentamiento no deseado.
- Las muestras van directamente al equipo donde un lector infrarrojo detecta la tasa de eritrosedimentación y guarda la información recibida.
- El equipo lee 20 tubos en 30 minutos a una temperatura de 18°.
- Los resultados fueron impresos y guardados en una base de datos para su análisis.

3.5 Recolección y Manejo de la Información:

Para el estudio se realizó varias cartas dirigidas a las distintas autoridades para solicitar permiso de realizar la investigación en el HCAM, y a su vez recolectar la información de cada paciente mediante su Historia Clínica. La presente investigación fue analizada y aprobada por la Comisión de Gestión en Investigación Clínica del Hospital Carlos Andrade Marín perteneciente al Departamento de Docencia. Cabe tomar en cuenta que siempre se mantuvo el protocolo de confidencialidad. (ANEXO 5)

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos, obtenida de los formularios que se les realizó a los pacientes del Servicio de Reumatología del HCAM utilizando el programa Microsoft Office Excel 2012. El análisis estadístico se realizó en el software SPSS versión 18 y el programa MEDCALC. El procedimiento empleado fue el siguiente:

1. Se exportó la base de datos ingresada en el Microsoft Excel 2012 al programa SPSS versión 18 y MEDCALC.
2. En el programa de SPSS versión 20 se realizó el análisis descriptivo de los 200 pacientes sanos y enfermos, las determinaciones de sensibilidad y especificidad de los marcadores a analizarse que son B2M, PCR y VSG, la distribución de frecuencia por género, y edad.
3. Se evaluó los datos obtenidos realizando los siguientes cálculos estadísticos: para la correlación de los marcadores se utilizó el método de Pearson, para la sensibilidad y especificidad se realizó la prueba de validez diagnóstica y para identificar el marcador más útil se realizó una regresión lineal. (ANEXO 6)

CAPÍTULO IV

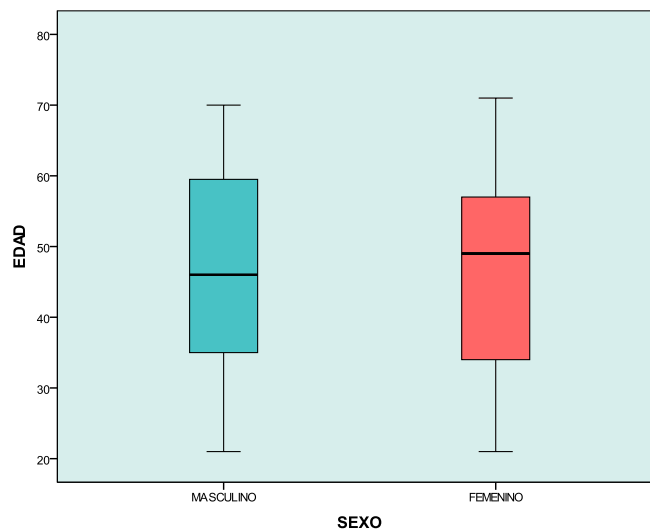
RESULTADOS

4.1 Distribución de la variable edad en relación al género

En el presente estudio fueron incluidos 200 pacientes, 100 con artritis reumatoide y 100 sin ella. De este grupo 35 fueron de sexo masculino que representan el 17,5% de las unidades de estudio; y 165 del sexo femenino que representan el 82,5% de dichas unidades de estudio.

La media de edad para el sexo masculino es de 46,6 años (IC 95% 41,39 a 51,92), la mediana de 46 años, una desviación estándar de 15,33 años; la media de edad para el sexo femenino es de 46,57 años (IC 95% 44,55 a 48,59), la mediana de 49 años, una desviación estándar de 13,14 años y una varianza de 172,7.

Gráfico 1 Distribución de la variable edad en relación al género.



FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

La artritis reumatoide se presentó en 15 individuos de género masculino representando el 7,5% del total de las unidades de estudio (IC 95%: 3,84% a 11,15%), y en 85 individuos de género femenino representando el 42,5% del total de las unidades de estudio (IC 95%: 35,65% a 49,35%).

Tabla 2. Distribución de frecuencias de la variable artritis reumatoide en relación al género, en el estudio de evaluación de la $\beta 2$ Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

| SEXO | ARTRITIS REUMATOIDE | | | | Total | |
|-----------|---------------------|-------|---------|-------|-------|--------|
| | PRESENTE | | AUSENTE | | | |
| | N | % | n | % | N | % |
| MASCULINO | 15 | 7,50 | 20 | 10,00 | 35 | 17,50 |
| FEMENINO | 85 | 42,50 | 80 | 40,00 | 165 | 82,50 |
| Total | 100 | 50,00 | 100 | 50,00 | 200 | 100,00 |

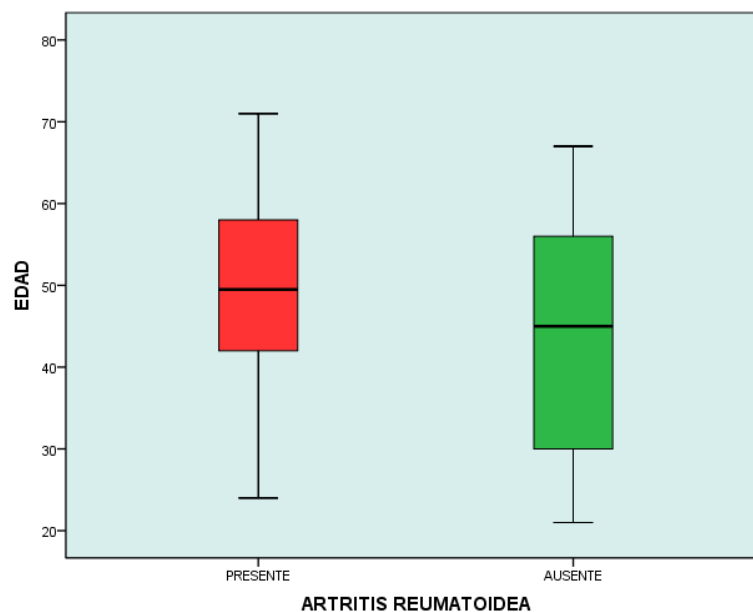
FUENTE: investigación

ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.2 Distribución de la variable Artritis Reumatoide en relación a la edad.

La media de edad para grupo de individuos estudiados que presentaron artritis reumatoide es de 49,84 años (IC 95%: 47,59 a 52,09), con una mediana de 49,50 años, una desviación estándar de 11,35 años. Para el grupo de individuos que no presentaron artritis reumatoide la media de edad es de 43,33 años (IC 95%: 40,41 a 46,25), con una mediana de 45 años, una desviación estándar de 14,72 años.

Gráfico 2: Distribución de la variable artritis reumatoide en relación a la edad.

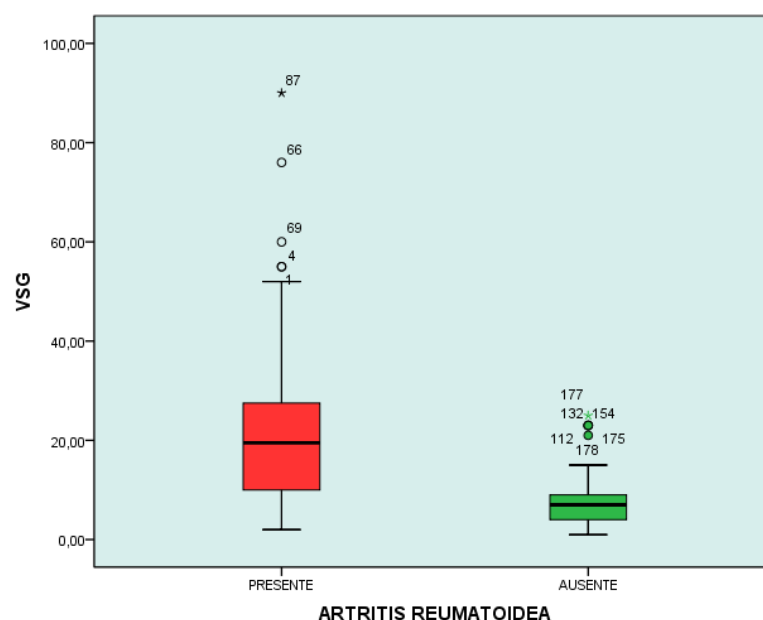


FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.3 Distribución de la variable Artritis Reumatoide VS los valores del marcador VSG.

La media de la VSG general para las unidades de estudio es de 14,74 mm/h (IC 95%: 12,86 a 16,62), con un valor de la mediana de 10,0 mm/h, una desviación estándar de 13,47 mm/h. El valor de este marcador para el grupo de individuos estudiados que presentaron artritis reumatoide es de 21,8 mm/h (IC 95%: 18,73 a 24,87), con una mediana de 19,50 mm/h, una desviación estándar de 15,50 mm/h. Para el grupo de individuos que no presentaron artritis reumatoide la media de este marcador es de 7,68 mm/h (IC 95%: 6,71 a 8,65), con una mediana de 7,0 mm/h, una desviación estándar de 4,90 mm/h.

Gráfico 3: Distribución de la variable Artritis Reumatoide en relación a los valores del marcador VSG.



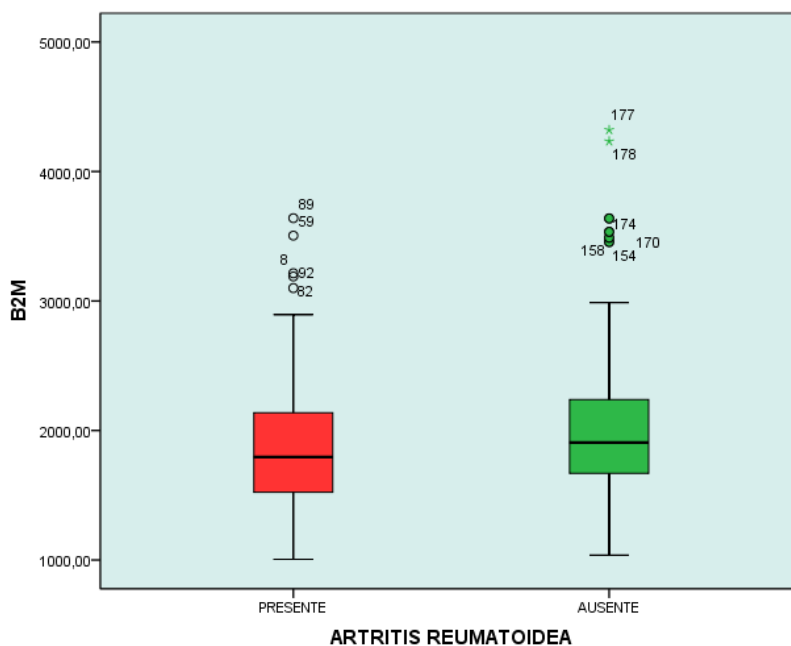
FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.4 Distribución de la variable artritis reumatoide VS los valores del marcador β 2M.

La media del marcador β 2 Microglobulina general para las unidades de estudio es de 1977,83 ng/ml (IC 95%: 1893,49 a 2062,18), con un valor de la mediana de 1869,35 ng/ml, una desviación estándar de 604,9 ng/ml. El valor de este marcador para el grupo de individuos estudiados que presentaron artritis reumatoide es de 1904,12 ng/ml (IC 95%: 1796,58 a 2011,66), con una mediana de 1795,35 ng/ml, una desviación estándar de 541,98 ng/ml

Para el grupo de individuos que no presentaron artritis reumatoide la media de este marcador es de 2051,55 ng/ml (IC 95%: 1921,32 a 2181,78), con una mediana de 1906,5 ng/ml, una desviación estándar de 656,34 ng/ml.

Gráfico 4: Distribución de la variable artritis reumatoide en relación a los valores del marcador β 2M, en el estudio de evaluación de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

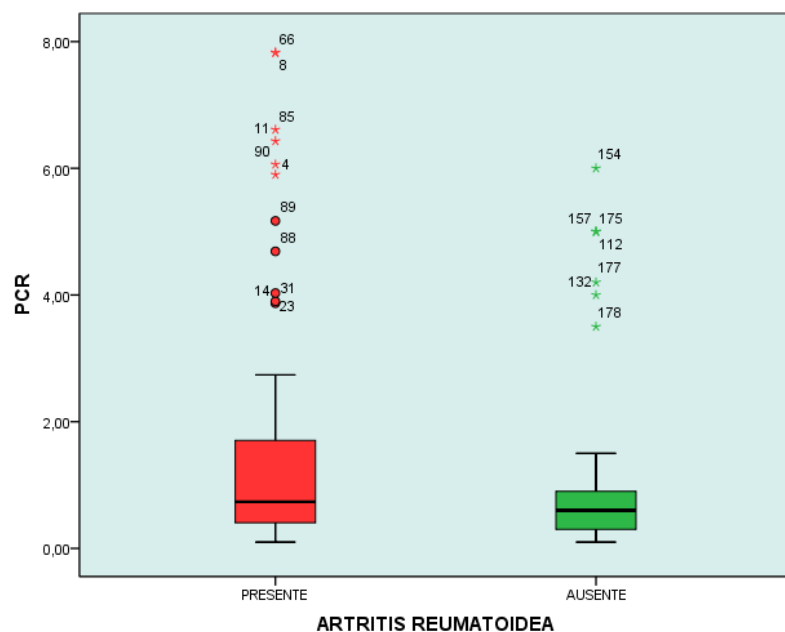


FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.5 Distribución de la variable artritis reumatoide VS los valores de PCR.

La media del marcador PCR general para las unidades de estudio es de 1,14 mg/dl (IC 95%: 0,94 a 1,34), con un valor de la mediana de 0,66 mg/dl, una desviación estándar de 1,45 mg/dl. El valor de este marcador para el grupo de individuos estudiados que presentaron artritis reumatoide es de 1,4 mg/dl (IC 95%: 1,06 a 1,73), con una mediana de 0,74 mg/dl, una desviación estándar de 1,7 mg/dl y una varianza de 2,88 mg/dl. Para el grupo de individuos que no presentaron artritis reumatoide la media de este marcador es de 0,88 mg/dl (IC 95%: 0,66 a 1,10), con una mediana de 0,60 mg/dl, una desviación estándar de 1,11 mg/dl.

Gráfico 5: Distribución de la variable artritis reumatoide en relación a los valores del marcador PCR.



FUENTE: investigación

ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.6 Estimación de la validez diagnóstica del marcador β 2M vs la referencia del marcador PCR.

Para determinar la validez de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de la artritis reumatoide se realizaron pruebas de sensibilidad y especificidad utilizando como estándar de referencia a la PCR, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 3: Tabla de 2x2 para estimar la validez diagnóstica del marcador β 2M tomando como estándar de referencia a la PCR, en el estudio de evaluación de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

| B2m | PCR | | Total |
|--------------|------------|-----------|------------|
| | NEGATIVO | POSITIVO | |
| NEGATIVO | 59 | 15 | 74 |
| POSITIVO | 96 | 30 | 126 |
| Total | 155 | 45 | 200 |

FUENTE: investigación

ELABORACIÓN: Christian Intriago

Tabla 4: Resultados de la validez diagnóstica del marcador β 2M tomando como estándar de referencia a la PCR, en el estudio de evaluación de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

| PRUEBA DIAGNÓSTICA | VALOR | IC 95% |
|----------------------------------|---------------|------------------------|
| SENSIBILIDAD | 66,67% | 51,05% a 80,00% |
| ESPECIFICIDAD | 38,06% | 30,39% a 46,20% |
| VALOR PREDICTIVO POSITIVO | 23,81% | 16,68% a 32,21% |
| VALOR PREDICTIVO NEGATIVO | 79,73% | 68,78% a 88,19% |

FUENTE: investigación

ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.7 Estimación de la validez diagnóstica del marcador β 2M vs la referencia del marcador VSG.

También se realizaron pruebas de sensibilidad y especificidad utilizando como estándar de referencia a la VSG, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 5: Tabla de 2x2 para estimar la validez diagnóstica del marcador β 2M tomando como estándar de referencia a la VSG, en el estudio de evaluación de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

| B2M | VSG | | Total |
|--------------|------------|-----------|------------|
| | NEGATIVO | POSITIVO | |
| NEGATIVO | 48 | 26 | 74 |
| POSITIVO | 74 | 52 | 126 |
| Total | 122 | 78 | 200 |

FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

Tabla 6: Resultados de la validez diagnóstica del marcador β 2m tomando como estándar de referencia a la VSG, en el estudio de evaluación de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

| PRUEBA DIAGNÓSTICA | VALOR | IC 95% |
|----------------------------------|---------------|------------------------|
| SENSIBILIDAD | 66,67% | 55,08% a 76,94% |
| ESPECIFICIDAD | 39,34% | 30,62% a 48,59% |
| VALOR PREDICTIVO POSITIVO | 41,27% | 35,58% a 50,38% |
| VALOR PREDICTIVO NEGATIVO | 64,86% | 52,89% a 75,61% |

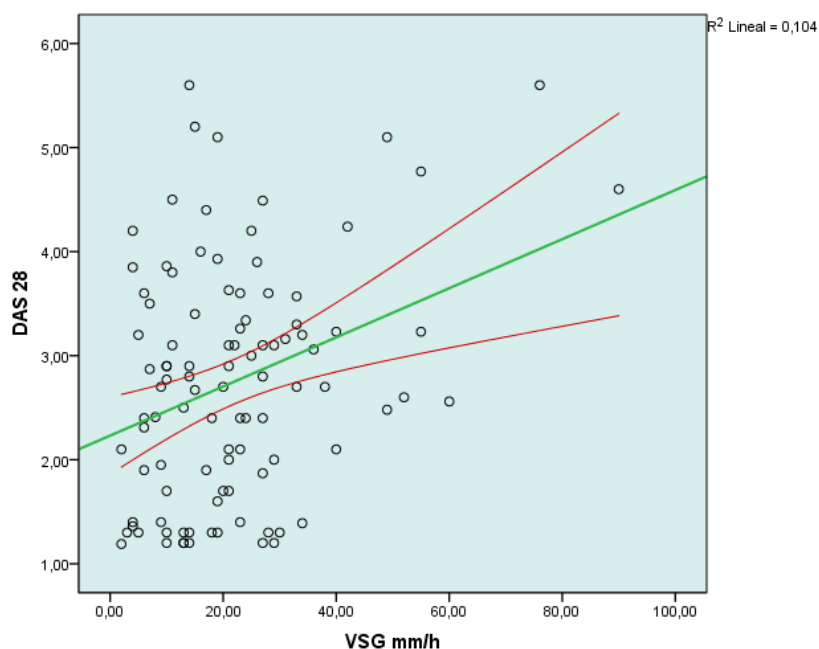
FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.8 Correlación entre el marcador a VSG y el DAS 28.

Para determinar la correlación entre los marcadores VSG, B2m y PCR con el DAS 28 se utilizó la prueba de correlación de Pearson para las unidades de estudio que presentaron la enfermedad de artritis reumatoide.

Al comparar la VSG con el DAS 28 se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,001$), un valor bajo de correlación directa ($r=0,322$) y un coeficiente de determinación del 9,45% ($R^2=0,1037$; R^2 corregida= $0,0945$).

Gráfico 6: Línea de correlación entre la VSG y el DAS 28, en el estudio de evaluación de la $\beta 2$ Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

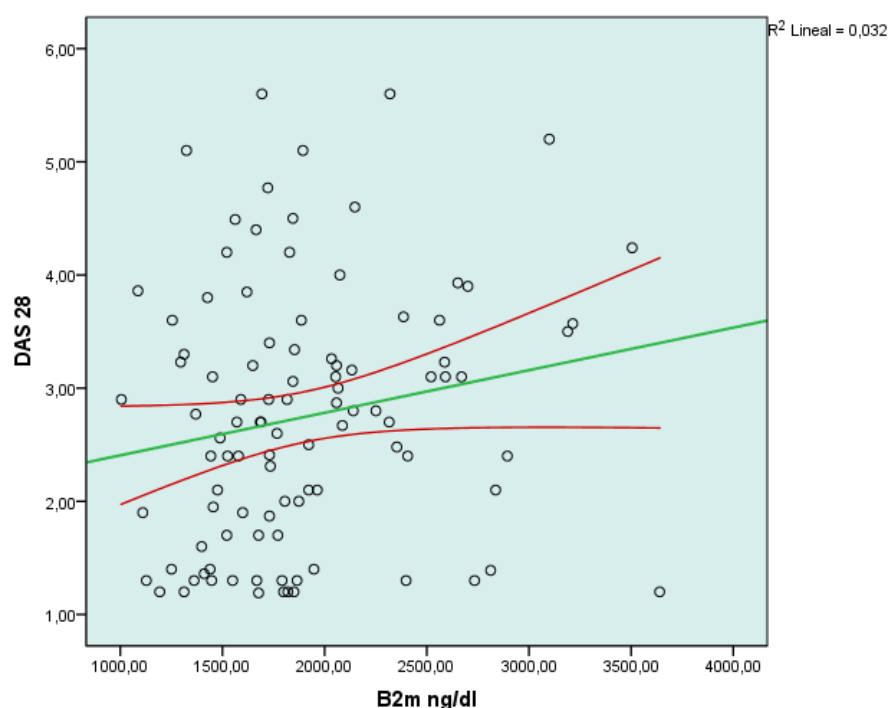


FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.9 Correlación entre la $\beta 2$ Microglobulina y el DAS 28.

Al comparar la $\beta 2$ Microglobulina con el DAS 28 se encontró que no existe correlación estadísticamente significativa ($p=0,074$). La línea de correlación se aproxima a la horizontal.

Gráfico 7: Línea de correlación entre la $\beta 2$ Microglobulina y el DAS 28, en el estudio de evaluación de la $\beta 2$ Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.

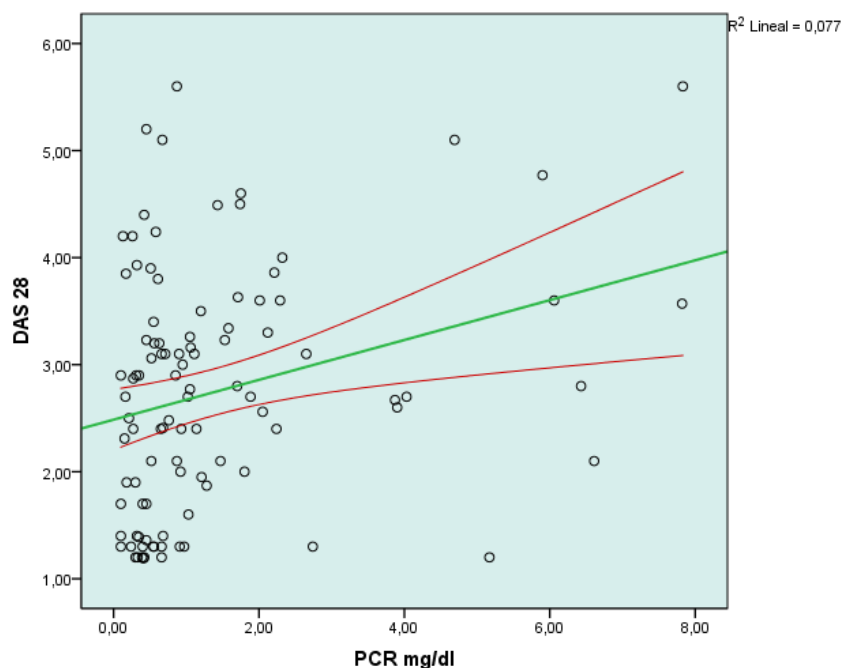


FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.10 Correlación entre la PCR y el DAS 28.

Al comparar la PCR con el DAS 28 se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,005$). un valor bajo de correlación directa ($r=0,278$) y un coeficiente de determinación del 6,78% ($R^2=0,0772$; R^2 corregida=0,0678).

Gráfico 8: Línea de correlación entre la PCR y el DAS 28, en el estudio de evaluación de la β 2 Microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de artritis reumatoide.



FUENTE: investigación
ELABORACIÓN: Christian Intriago

4.11 Método de identificación del mejor marcador del estudio.

Para identificar al mejor marcador que puede predecir el DAS 28 se utilizó el método de regresión lineal, el cual dio como resultado que el marcador VSG es el que más puede predecir el valor de DAS 28, con un nivel de significancia de $p=0,001$, el coeficiente de determinación del 9,45%. El valor de la constante de 2,232 y un coeficiente 0,024 ($y=a + bx$).

El PCR también puede ser utilizado como predictor de los valores de DAS 28, puesto que el nivel de significancia es de $p=0,005$, sin embargo el coeficiente de determinación es de 6,78%. Para este marcador el valor de la constante es de 2,486 y su coeficiente es de 0,186 ($y=a + bx$).

CAPITULO V

DISCUSIÓN

La distribución de la población en este estudio fue de un 17.5% para el género masculino y 82.5% para el género femenino, parámetros que son similares al tendencia de otros estudios de población de esta enfermedad, aquí también se observa una tendencia mayoritaria en mujeres versus hombres viéndose afectada las mujeres aproximadamente con una frecuencia tres veces mayor a la de los varones.

El objetivo principal fue evaluar los tres marcadores y correlacionarlos con el DAS-28 parámetro usado para evaluar la actividad de la Artritis Reumatoide indicado por Colegio Americano de Reumatología. (American Rheumatism Association,1992).

En cuestión de la edad los resultaron reflejaron que la media de edad para grupo de individuos estudiados que presentaron artritis reumatoide es de 49,84 años, datos obtenidos donde se nota una gran similitud a estudios de población manteniendo esta prevalencia que es de 45 a 60 años como nos indica MIR. (MIR, 2006)

Durante la investigación encontramos que la VSG tiene una gran correlación con la clínica de artritis con un nivel de significancia de $p=0,001$. En contraste la PCR tiene baja correlación no significativa considerándose un valor bajo $p=0,005$. Valores relacionados a otros estudios como el de México donde se compararon los mismos marcadores teniendo algunas limitantes. (Campos, 2008)

En el caso de la investigación realizada en México Yucatán por Campos; se encontró algunas limitantes con el tipo de estudio que era descriptivo transversal que no permitía evaluar la sensibilidad de PCR y VSG (Campos, 2008). En estudio nuestro también se consideró que existió posibles limitantes como el control de pacientes sanos.

Del análisis de resultados también se encontró que la VSG puede diferenciar a personas que poseen la enfermedad que se encuentren en actividad y sin actividad, pero eso no se encontró con la B2M. Esto nos sugiere que la VSG es el método más efectivo aparentemente para medir actividad en AR.

La β 2M demostró que no tiene ninguna relación y se definió que no es un instrumento útil para medir la actividad de la Artritis Reumatoide. Como es un estudio nuevo no se encontró datos o estudios donde se comparen los tres marcadores o se pueda asociar la AR con la β 2M.

La correlación que se obtuvo con los criterios de DAS -28 en relación a los marcadores los gold standard que fueron PCR y VSG con la β 2M que fue el marcador propuesto. Al comparar la VSG con el DAS 28 se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,001$), y de PCR con el DAS 28 se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p=0,005$), mientras que de β 2M se encontró que no existe correlación estadísticamente significativa ($p=0,074$).

CONCLUSIONES

- La distribución de la variable de género en este estudio se obtuvo de un total de pacientes de 200 donde el género masculino que representan el 17,5% de las unidades y género femenino que representan el 82,5% por lo tanto se concluye que el género femenino tiene una predisposición para tener la enfermedad.
- La relación de edad para la investigación fue para el género masculino de 46,6 años y 49 años para el género femenino. Se concluye que los rangos de edad obtenidos están dentro de los intervalos de incidencia de la enfermedad.
- La VSG en esta investigación se demostró que es el mejor marcador con un valor de ($p=0.001$) que nos indica una correlación con la actividad de AR, independientemente del estadio de la enfermedad
- La PCR demostró que tiene una correlación baja de ($p= 0,005$) con respecto a la actividad de AR .Se obtuvo este resultado distinto a los otros estudios por un bajo control de pacientes sanos.
- La $\beta 2M$ queda descartada como instrumento de medida de actividad en la AR. En base al resultado que se obtuvo de ($p=0,074$) se encontró que no existe correlación estadísticamente significativa con el DAS-28
- La línea de correlación de la $\beta 2M$ con el DAS 28 se aproxima a la horizontal.
- Se puede decir que se acepta la hipótesis nula “La $\beta 2$ Microglobulina no es un marcador sensible ni específico en Artritis Reumatoide” y se rechaza la hipótesis alternativa.

- La sensibilidad y la especificidad de la B2M no es buena con relación a la VSG que en la investigación se obtuvo como mejor marcador.

RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar la prueba de VSG combinada con la prueba de DAS-28 como indica el Colegio Americano de Reumatología para la medición de la actividad de la Artritis Reumatoide.

Es importante que a futuro hacer un estudio solo del Marcador PCR en diferentes estadios de la enfermedad con el fin de evaluar su utilidad y poder llegar a un mejor criterio del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berggard, I. (1968). Isolation and properties of a low molecular weight β 2 globulin occurring in human biological fluids. *Journal Biology Chemistry*, 4.095-4.103.
2. Brown, E. D. (martes de junio de 2009). laboratoriobrowngarcia.blogspot.com. Obtenido de <http://laboratoriobrowngarcia.blogspot.com>
3. Burgos, R. P. (2006). ARTRITIS REUMATOIDEA . *REVISTA PACEÑA DE MEDICINA FAMILIAR* , 62-66.
4. Campos, e. a. (17 de enero de 2008). Universidad Autonoma de Yucatan. Obtenido de Correlacion de PCR y velocidad de sedimentacion globular con la actividad de la artritis reumatoide: <http://edumed.imss.gob.mx>
5. Cooper, E. (1984). Serum Beta 2 microglobulin and C reactive protein concentrations in viral infections. *Journal Clinical Pathology*, 1140-1143.
6. COPCORD. (Agosto 2006). Revalence of Rheumatic Diseases in A Rural Community in Ecuador. *Journal of Clinical Rheumatology*.
7. Domínguez, J. G. (1984). Tesis Doctorales en Red. Obtenido de Estudio de la beta-2 microglobulina en las enfermedades reumáticas: <http://tdx.cesca.cat>
8. FISCHBACH, e. a. (1997). Velocidad de Sedimentacion Globular. En FISCHBACH, *MANUAL DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS 5ª ED. MEXICO: MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA DE MEXICO*.
9. Fosco, M. j. (2006). *MARCADORES BIOLÓGICOS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO*. Buenos Aires.
10. Gazapo E, e. a. (1995). Utilidad clínica de la determinación de beta-2-microglobulina. *Abbott Científica*, 751-755.
11. INEC. (12 de Diciembre de 2012). INEC. Obtenido de INEC: <http://www.inec.gob.ec>
12. Jansen LM, e. a. (2001). Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 924-927.
13. Litman, e. a. (1993). Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire. *National Library of Medicine National Institutes of Health*, 60-72.
14. Mandel, B. D. (1997). Enfermedades infecciosas principios y prácticas. En B. D. Mandel, *Enfermedades infecciosas* (págs. 50 - 90). Madrid: Panamericana.
15. Melikoglu, M. (2009). Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and serum beta 2 microglobulin. *National Library of Medicine National Institutes of Health*, 151-154.
16. MIR, A. D. (2006). *Manual de Reumatología MIR*. Madrid: Maquetacion.
17. Nakamura. (2000). Progress in the use of biochemical and biological markers for evaluation of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 305-313.

18. Navarro, e. a. (enero de 2004). Biocancer research journal. Obtenido de Marcadores tumorales Beta-2-microglobulina: <http://www.biocancer.com>
19. Picagua, A. (2009). Nivel serico de la Beta2- Microglobulina en pacientes con tuberculosis pulmonar activa. Anales de la Facultad de Ciencias Medicas .
20. Plant MJ, e. a. (2000). Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. . National Center for Biotechnology Information .
21. Rocio, L. V. (2011). Comparación de los marcadores de infección (PCR, temperatura corporal, eritrosedimentación y leucograma) en pacientes de terapia intensiva del Hospital Eugenio Espejo de junio - agosto del 2009. QUITO.
22. Rodgers, J. (2005). MHC class Ib molecules bridge innate and acquired immunity. National Library of Medicine National Institutes of Health, 459-471.
23. Ronnelid J, e. a. (2005). Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis:anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. Ann Rheum Dis, 1745-1749.
24. Salazar, R. (2012). Artritis Reumatoidea. En R. Salazar, Medicina del Laboratorio (págs. 55-67). Quito: Galaxy.
25. Silva, L. (1987). Métodos estadísticos para la investigación epidemiológica. Seminario internacional . Instituto Vasco de Estadística: Argitalpena.
26. Sociedad Española de Reumatología. (s.f.). Obtenido de Reactantes de fase aguda: <http://www.ser.es>
27. THOMAS, e. a. (1997). Taber's Cyclopedic Medical Dictionary . PHILADELPHIA: F.A DAVIS COMPANY.
28. Vargas S, e. a. (2010). Guías Clínicas de Diagnóstico y Tratamiento de la Artritis Reumatoide. Reumatología al día , 4.
29. Wanchu, A. (2001). Decline in beta 2 microglobulin levels after antinuclear therapy in tubercular patiens with HIV infection. Indian J Chest Dis Allied, 211-215.
30. Zimmerman, e. a. (2003). Diagnostic Implications of C- resactive protein . National Library of Medicine National Institutes of Health, 220-224.

ANEXOS

ANEXO 1

Criterios definidos por el ARA (Asociación Americana de Reumatología) para la clasificación de la Artritis Reumatoide

Cuatro o más de los siguientes criterios deben estar presentes para el diagnóstico de la Artritis Reumatoide.

1. Rigidez matutina.- Durante al menos 1 hora. Presente durante al menos 6 semanas.
2. Tumefacción.- (Observado por un médico). De 3 ó más articulaciones simultáneamente. Durante al menos 6 semanas.
3. Tumefacción.- (OPM) De carpo, articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales. Durante 6 ó más semanas.
4. Tumefacción articular simétrica.- (OPM)
5. Cambios radiológicos típicos.- En manos. Deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas.
6. Nódulos reumatoideos.
7. Factor reumatoide sérico. Por un método que sea positivo en menos del 5% de los controles normales.

(Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism association 1987. Revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1988, vol 31: 315-323).

ANEXO 2

Carta de Aprobación para realizarse en el HCAM



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARIN"
DIRECCIÓN TÉCNICA DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA
AYACUCHO Y 18 DE SEPTIEMBRE - TELÉFONO 2546255

DM. Quito, junio 14 de 2013
111011241-637
TR193620

Señor
Christian Intriago Pérez
ESTUDIANTE DE LA ESCUELA DE BIOANÁLISIS DE LA PUCE
Quito

Por el presente me permito comunicar a usted que en la sesión de la Comisión de Gestión en Investigación Clínica del Hospital CAM, realizada el 5 de junio de 2013, se aprobó el desarrollo de la tesis titulada: "DETERMINACIÓN DE LA B2MICROGLOBULINA COMO MARCADOR DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA DE ARTRITIS REUMATOIDE EN PACIENTES DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2013".

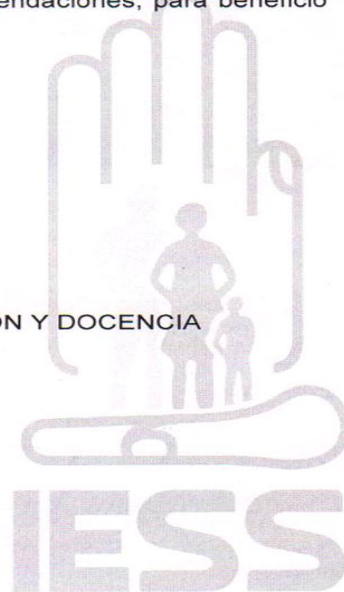
Mucho agradeceré que al concluir el trabajo, se entregue una copia del documento final con las conclusiones y recomendaciones, para beneficio de esta unidad médica.

Atentamente,

Dra. Jenny Sandoval Flores
DIRECTORA TÉCNICA (E) DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA

Copias: archivos

| | | |
|------------------|-----------------------|--------------------|
| Elaborado por: | Lic. Dolores Reyes C. | <i>[Signature]</i> |
| Revisa/ aprueba: | Dr. Diego Calderón M. | <i>[Signature]</i> |
| Fecha: | 2013-6-14 | |



ANEXO 3

Formulario para los pacientes.

| <u>FORMULARIO</u> | | |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Nº de muestra : | Edad : | Sexo : |
| Criterios diagnósticos para Artritis por los menos 4 : | | |
| <input type="checkbox"/> Rigidez matinal | <input type="checkbox"/> Nódulos reumatoideos | <input type="text"/> DAS 28 |
| <input type="checkbox"/> Artritis de 3 o más articulaciones | <input type="checkbox"/> Artritis simétrica | <input type="checkbox"/> Cambios radiológicos |
| | <input type="checkbox"/> Factor reumatoide (+) | |
| Exámenes de laboratorio verificados en HC : | | |
| <input type="text"/> | B2 MICROGLOBULINA | |
| <input type="text"/> | PROTEINA C REACTIVA (PCR) | |
| <input type="text"/> | VELOCIDAD DE SEGMENTACION GLOBULAR (VSG) | |
| Clasificación de paciente : | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Apto | No apto | |

ANEXO 4

Consentimiento informado

Se ha planteado un estudio en enfermedades reumatoideas, preocupados por la evolución de este procedimiento en los pacientes, y por saber más en relación a la actividad de ciertos parámetros identificados en estos estados.

El estudio consiste en evaluar si la enfermedad esta activa, silente y reagudizada para este propósito.

La PUCE (Pontificia Universidad Católica del Ecuador) se ha planteado a través de la Escuela de Bioanálisis realizar a través de nosotros el siguiente estudio que consiste en la Determinación de la B2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide en pacientes del HCAM, 2013.

Este estudio no tiene fines de lucro para lo cual solicitaremos su colaboración que es totalmente voluntaria y anónima.

Su colaboración consiste en:

- Aceptar la participación
- Firmar este consentimiento informado
- Acceder a la toma de una muestra pequeña de sangre.

Nombre del investigador: Christian Intriago

Teléfono del Investigador: 0987225505

Hoja de firmas:

He recibido una explicación satisfactoria sobre el procedimiento del estudio, su finalidad, riesgos, beneficios y alternativas.

He quedado satisfecho/a con la información recibida, la he comprendido, se me han respondido todas mis dudas y comprendo que mi participación es voluntaria.

Presto mi consentimiento para el procedimiento propuesto y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al investigador responsable del estudio.

Firma:

Cedula de Identidad del sujeto:

Fecha:

ANEXO 5

Cartas Dirigidas a las distintas autoridades para su autorización

Quito, 16 de Mayo 2013

Señor Doctor:

Fernando Romero

JEFE DEL LABORATORIO CLINICO DEL
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN.

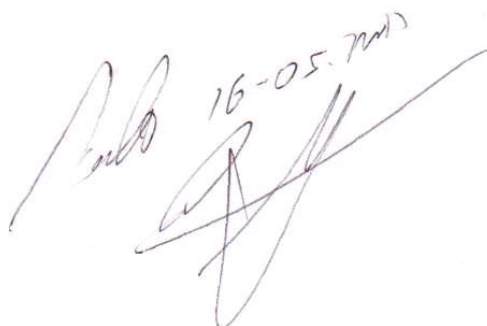
Mediante el presente me dirijo a usted y por su digno intermedio a las autoridades del Hospital Carlos Andrade Marín con el fin de solicitar autorización para realizar el estudio "Determinación de la B2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide" en pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, dicho estudio es previo a la obtención del título de Licenciado en Bioanálisis Clínico. El mencionado estudio está a consideración del Departamento de Investigación y Docencia. Cuyo plan adjunto a la presente.

El estudio no implicará gasto alguno a la institución, el tutor de mi investigación es el Dr. José Páez.

ATENTAMENTE



Christian Intriago
Estudiante de la Escuela
De Bioanálisis de la PUCE.
CI. 1719001354





Quito, 16 de Mayo 2013

Señor Doctor:

Diego Calderón

DIRECTOR TECNICO DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y
DOCENCIA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN.

Mediante el presente me dirijo a usted y por su digno intermedio con las autoridades del Hospital Carlos Andrade Marín con el fin de solicitar al Comité de Investigación y Docencia la autorización de la realización del estudio "Determinación de la B2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide en pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, 2013", dicho estudio es previo a la obtención del título de Licenciado en Bioanálisis Clínico.

El estudio no implicará gasto alguno a la institución, el tutor de mi investigación es el Dr. José Páez.

ATENTAMENTE

Christian Intriago
Estudiante de la Escuela
De Bioanálisis de la PUCE.
CI. 1719001354

Quito, 27 de Mayo 2013

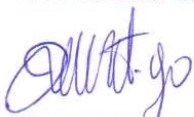
Señor Doctor:

José Páez

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN.

Mediante el presente me dirijo a usted para solicitarle de la manera más comedida se digne en participar como tutor de la elaboración de la tesis "Determinación de la B2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide" en pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, dicho estudio es previo a la obtención del título de Licenciado en Bioanálisis Clínico. El mencionado estudio está a consideración del Departamento de Investigación y Docencia. Cuyo plan adjunto a la presente.

ATENTAMENTE



Christian Intriago
Estudiante de la Escuela
De Bioanálisis de la PUCE.
CI. 1719001354



Dr. José Páez E.
HEMATOLOGÍA
MSP- Libro 2 Falso

Quito, 27 de Mayo 2013

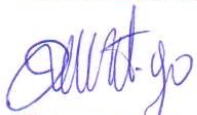
Señor Doctor:

José Páez

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN.

Mediante el presente me dirijo a usted para solicitarle de la manera más comedida se digne en participar como tutor de la elaboración de la tesis "Determinación de la B2microglobulina como marcador de la actividad inflamatoria de Artritis Reumatoide" en pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, dicho estudio es previo a la obtención del título de Licenciado en Bioanálisis Clínico. El mencionado estudio está a consideración del Departamento de Investigación y Docencia. Cuyo plan adjunto a la presente.

ATENTAMENTE



Christian Intriago
Estudiante de la Escuela
De Bioanálisis de la PUCE.
CI. 1719001354



Dr. José Páez E.
HEMATOLOGÍA
MSP: Libro 2 Folio 1

ANEXO 6

Formato Base de datos para las Características Demográficas– Microsoft Excel 2010

| Sexo | Edad | Tiempo de diagnóstico Años | Artritis de 3 o mas articulaciones | Rigidez matinal | Nodulos reumatoideos | Cambios radiologicos | Factor Reumatoide (+) | Artritis simetrica | DAS- 28 | Numero de Criterios de AR- ACR: Sumatoria |
|------|------|-------------------------------|------------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|------------|----------------------------------------------------------|
| F | 62 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3.23 | 5 |
| M | 64 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4.5 | 6 |
| M | 70 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 5 |
| F | 39 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4.77 | 5 |
| F | 43 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3.34 | 6 |
| F | 50 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1.95 | 5 |
| F | 59 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1.19 | 5 |
| F | 50 | 8 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 3.57 | 6 |
| F | 50 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2.9 | 5 |
| F | 33 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 4.4 | 5 |
| F | 56 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2.8 | 5 |
| F | 65 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3.26 | 5 |
| F | 57 | 10 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2.77 | 4 |
| F | 49 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2.67 | 5 |
| F | 70 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3.23 | 5 |
| F | 50 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2.4 | 4 |
| F | 63 | 5 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1.7 | 4 |
| F | 48 | 3 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 3.85 | 4 |

Formato de base de datos para Evaluación Clínica Global

| Genero | Edad | TENDER JOINT COUNT | SWOLLEN JOINT COUNT | EVA (0-100) | DAS-28 | Equivalencia de actividad del DAS 28 |
|--------|------|-----------------------|------------------------|-------------|--------|-----------------------------------------|
| F | 62 | 5 | 1 | 60 | 3.23 | Moderada |
| M | 64 | 9 | 7 | 80 | 4.5 | Moderada |
| M | 70 | 2 | 0 | 40 | 3 | Baja |
| F | 39 | 16 | 3 | 60 | 4.77 | Moderada |
| F | 43 | 6 | 0 | 60 | 3.34 | Moderada |
| F | 50 | 1 | 0 | 20 | 1.95 | Remision |
| F | 59 | 0 | 0 | 10 | 1.19 | Remision |
| F | 50 | 4 | 2 | 60 | 3.57 | Moderada |
| F | 50 | 0 | 0 | 70 | 2.41 | Baja |
| F | 33 | 11 | 7 | 40 | 4.4 | Moderada |
| F | 56 | 3 | 1 | 40 | 2.8 | Baja |
| F | 65 | 5 | 3 | 40 | 3.26 | Moderada |
| F | 57 | 3 | 0 | 40 | 2.77 | Baja |
| F | 49 | 3 | 0 | 40 | 2.67 | Baja |
| F | 70 | 2 | 2 | 40 | 3.23 | Moderada |
| F | 50 | 2 | 0 | 40 | 2.4 | Baja |
| F | 63 | 0 | 0 | 20 | 1.7 | Remision |
| F | 48 | 9 | 4 | 40 | 3.85 | Moderada |
| F | 70 | 2 | 2 | 20 | 3.1 | Moderada |
| F | 47 | 2 | 0 | 40 | 2.4 | Remision |
| F | 55 | 4 | 0 | 50 | 2 | Remision |
| F | 28 | 3 | 0 | 40 | 2 | Remision |
| F | 47 | 2 | 0 | 20 | 2.7 | Baja |
| F | 45 | 0 | 0 | 10 | 1.2 | Remision |
| F | 48 | 8 | 0 | 40 | 3.63 | Moderada |
| F | 52 | 3 | 0 | 40 | 3.6 | Moderada |
| F | 49 | 2 | 1 | 40 | 2.7 | Baja |
| F | 45 | 9 | 2 | 40 | 3.8 | Moderada |

| | | | | | | |
|---|----|----|----|----|------|----------|
| F | 54 | 2 | 0 | 60 | 2.8 | Baja |
| F | 55 | 1 | 0 | 50 | 2.31 | Remision |
| M | 40 | 1 | 0 | 40 | 2.6 | Remision |
| F | 47 | 13 | 4 | 40 | 4.2 | Moderada |
| F | 57 | 0 | 0 | 40 | 1.3 | Remision |
| M | 42 | 4 | 1 | 60 | 3.4 | Moderada |
| F | 40 | 1 | 0 | 20 | 1.87 | Remision |
| F | 33 | 0 | 0 | 20 | 1.2 | Remision |
| F | 47 | 7 | 0 | 40 | 3.3 | Moderada |
| M | 41 | 0 | 0 | 20 | 1.36 | Remision |
| F | 56 | 10 | 10 | 60 | 5.6 | Alta |
| F | 61 | 0 | 0 | 20 | 1.2 | Remision |
| F | 62 | 4 | 0 | 20 | 2.4 | Remision |
| F | 39 | 5 | 4 | 60 | 3.86 | Moderada |
| F | 53 | 3 | 2 | 50 | 3.16 | Moderada |
| F | 33 | 1 | 0 | 20 | 1.3 | Remision |
| F | 42 | 4 | 2 | 50 | 3.1 | Baja |
| F | 50 | 4 | 0 | 40 | 1.6 | Remision |
| F | 59 | 4 | 2 | 40 | 2.9 | Baja |
| F | 38 | 1 | 1 | 40 | 2.9 | Baja |
| M | 68 | 0 | 0 | 40 | 1.2 | Remision |
| F | 49 | 4 | 8 | 50 | 3.9 | Moderada |
| F | 61 | 2 | 0 | 20 | 1.9 | Remision |
| F | 43 | 1 | 0 | 20 | 1.2 | Remision |
| F | 40 | 2 | 0 | 40 | 2.1 | Remision |
| F | 57 | 6 | 3 | 40 | 3.6 | Moderada |
| F | 58 | 4 | 2 | 40 | 2.9 | Baja |
| F | 65 | 10 | 6 | 60 | 4.49 | Moderada |
| M | 68 | 0 | 0 | 20 | 1.3 | Remision |
| F | 45 | 2 | 2 | 20 | 2.7 | Baja |
| F | 37 | 6 | 4 | 80 | 4.24 | Moderada |
| F | 63 | 4 | 0 | 20 | 2.48 | Baja |

Base de Datos para los valores de los marcadores β 2M, PCR y VSG

| Sexo | Edad | VSG (mm/h) | Valores de referencia | B2M (ng/ml) | Valores de referencia | PCR (mg/dl) | Valores de referencia |
|------|------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------|-----------------------|
| F | 62 | 55 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2587.1 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.45 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| M | 64 | 11 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1845 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.74 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| M | 70 | 25 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2066 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.95 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 39 | 55 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1722 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 5.9 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 43 | 24 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1853 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.58 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 50 | 9 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1455 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.21 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 59 | 2 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1676.9 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.41 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 50 | 33 | 0 mm/h a 12 mm7h | 3214.4 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 7.82 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 50 | 8 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1730.2 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.68 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 33 | 17 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1664.6 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.42 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 56 | 27 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2250.9 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 6.43 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 65 | 23 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2033.6 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.05 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 57 | 10 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1369.4 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.05 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 49 | 15 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2086.9 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 3.87 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 70 | 40 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1295.6 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.53 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 50 | 27 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2406.7 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.93 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 63 | 10 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1521.1 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.45 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 48 | 4 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1619.5 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.17 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 70 | 27 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2054.1 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 2.65 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 47 | 18 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1525.2 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.65 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 55 | 21 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1805.2 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.8 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 28 | 29 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1873.7 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.92 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 47 | 9 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1570.3 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 4.03 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 45 | 29 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1849.9 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 0.391 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 48 | 21 | 0 mm/h a 12 mm7h | 2386.2 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 1.71 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |
| F | 52 | 6 | 0 mm/h a 12 mm7h | 1254.6 | 1010ng/ml a 1730ng/ml | 229 | 0.00mg/dl a 1.10mg/dl |

